

Безпека комбінованого застосування пеметрекседу, пембролізумабу та препарату платини при метастатичному неплазмоклетинному недрібноклетинному раку легені: апостеріорний аналіз результатів дослідження KEYNOTE-189

Схвалення інноваційних препаратів із класу інгібіторів контрольних точок імунної відповіді значно удосконалило стандарти лікування пацієнтів з метастатичним недрібноклетинним раком легені (НДРЛ) – як при проведенні терапії першої лінії, так і при призначенні лікування після неефективного застосування хіміотерапії на основі препаратів платини. Здатність інгібіторів контрольних точок відновлювати пухлинспецифічні Т-клітинні реакції сприяла значному покращенню виживаності пацієнтів (P. Khanna et al., 2017; D.M. Pardoll, 2012). Результати доклінічних і клінічних досліджень свідчать, що поєднане застосування інгібіторів контрольних точок та хіміотерапевтичних препаратів покращує протипухлинні ефекти імунотерапії (L. Apetoh et al., 2015).

Після того, як у дослідженні II фази KEYNOTE-021 (H. Borghaei et al., 2019; C.J. Lan-ger et al., 2016) було продемонстровано досто-вірне збільшення частоти загальної відповіді на застосування комбінації антифолатного протипухлинного препарату пеметрекседу з блокатом рецептора прогормональної клітинної смерті 1 (PD-1) пембролізумабом і карбоплатином порівняно з лікуванням пе-метрекседом та карбоплатином, у 2017 р. ця комбінація була схвалена Управлінням з контролю якості харчових продуктів і лі-карських препаратів (FDA) США як терапія першої лінії при метастатичному неплазмоклетинному НДРЛ. Вища ефективність ком-бінації пеметрексед/пембролізумаб/карбо-платин у пацієнтів з метастатичним не-плазмоклетинним НДРЛ згодом була підтвер-джена у подвійному сліпому дослідженні III фази KEYNOTE-189 (S. Gadgeel et al., 2020; L. Gandhi et al., 2018). У період подальшого спостереження (медіана тривалості 10,5 міс) терапія із застосуванням вказаної потрійної комбінації сприяла збільшенню загальної ви-живаності (відношення ризиків 0,49; $p < 0,001$) та виживаності без прогресування (відноше-ння ризиків 0,52; $p < 0,001$) незалежно від ек-спресії ліганду рецептора PD-1 (PD-L1) порів-няно із застосуванням комбінації пеметрек-седу з препаратом платини (ПП) та плацебо (L. Gandhi et al., 2018).

Комбінація пеметрексед/пембролізумаб/ПП також продемонструвала загалом при-йнятний профіль переносимості та безпеки (S. Gadgeel et al., 2020; L. Gandhi et al., 2018; D. Rodriguez-Abreu et al., 2020). Кількість па-цієнтів, у яких виникли небажані явища (НЯ) ≥ 3 ступеня тяжкості, була зівставною у групах лікування комбінаціями пеметрексед/пемб-ролізумаб/ПП і пеметрексед/ПП/плацебо (71,9 порівняно з 66,8%; S. Gadgeel et al., 2020). Найчастішими імунотопосередковани-ми НЯ будь-якого ступеня та НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості у пацієнтів, котрі отримували ком-бінацію пеметрексед/пембролізумаб/ПП, були відповідно гіпотиреоз (7,9%) і пневмоніт (3,0%; S. Gadgeel et al., 2020). Гостре ушко-дження нирок частіше відзначали у пацієн-тів, що отримували комбінацію пеметрексед/пембролізумаб/ПП, порівняно з хворими, яким була призначена комбінація пеметрек-сед/плацебо/ПП (6,2 порівняно з 0,5%; S. Gadgeel et al., 2020).

Глибоку оцінку профілю безпеки (включа-ючи ниркову токсичність) комбінації пемб-ролізумаб/пеметрексед у всіх пролікованих пацієнтів та хворих, які отримували ці препа-рати протягом ≥ 5 циклів лікування, надав апостеріорний аналіз результатів дослідження KEYNOTE-189. Нещодавно він був представ-лений E.B. Garon та співавт. на сторінках про-фільного наукового журналу Lung Cancer. У кожній групі пацієнтів, які брали участь у дослідженні KEYNOTE-189, оцінили частоту виникнення всіх НЯ (будь-якого ступеня тяжкості) та окремо – частоту НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості, а також час до появи того чи іншого НЯ та час до його зникнення.

У дослідженні KEYNOTE-189 пацієнти з гістологічно підтвердженим неплазмоклетинним НДРЛ отримували пембролізумаб (200 мг) або плацебо у поєднанні з пеметрек-седом (500 мг/м² площі поверхні тіла) вну-трішньовенно через кожні 3 тижні у комбіна-ції з 4 циклами цисплатину (75 мг/м²) або карбоплатину (площа під кривою концентра-ція – час – 5 мг/мл за 1 хв). Загалом 616 пацієнтів були рандомізовані (2:1) в групи ліку-вання комбінацією пеметрексед/пембролізу-маб/ПП (n=410) або пеметрексед/плацебо/

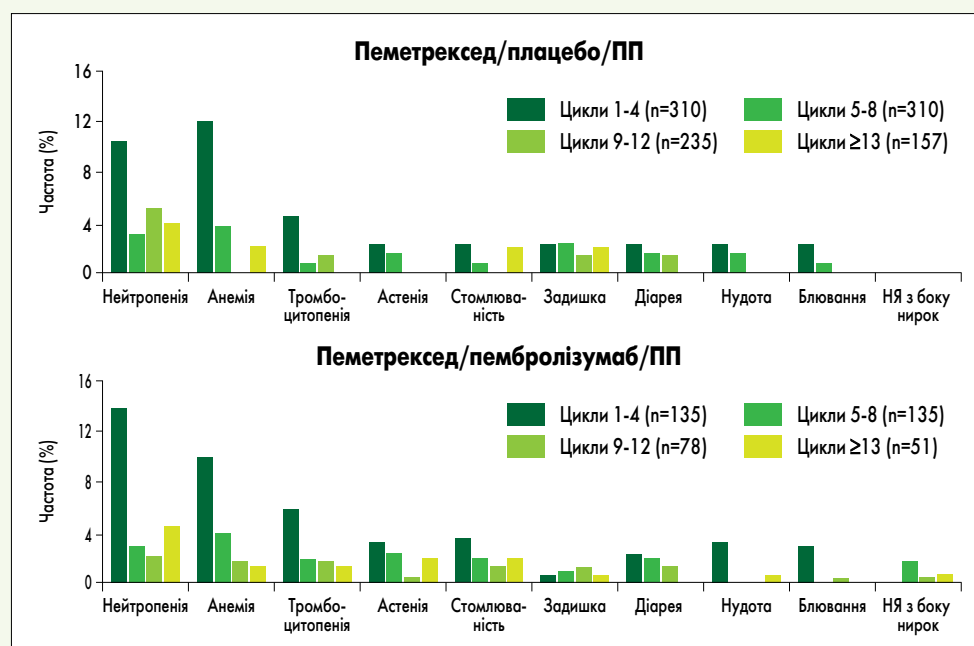


Рис. Частота НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості у пацієнтів, які отримали ≥ 5 циклів лікування пеметрекседом, залежно від досліджуваної групи (частка пацієнтів, у яких виникло ≥ 1 НЯ, що мало ≥ 3 ступінь тяжкості)

ПП (n=206) [13]. До апостеріорного аналізу увійшли дані 405 (98,9%) пацієнтів з групи пеметрексед/пембролізумаб/ПП і 202 (98,1%) учасників з групи пеметрексед/плацебо/ПП, які отримали лікування за протоколом. В аналіз оцінювання безпеки підтримуючої терапії була включена підгрупа пацієнтів, які отримали ≥ 5 циклів лікування пеметрекседом. Вона охопила 310 (76,5%) осіб з групи лікування комбінацією пеметрексед/пембролізу-маб/ПП та 135 (66,8%) пацієнтів з групи пе-метрексед/плацебо/ПП.

Як продемонстрували результати аналізу впливу досліджуваної терапії, у пацієнтів в групі застосування комбінації пеметрексед/пембролізумаб/ПП середня тривалість ліку-вання становила 7,4 міс (стандартне відхилен-ня – СВ – 4,7); 334 (82,5%) пацієнти отрима-ли 4 цикли лікування ПП, 320 (79,0%) – ≥ 5 циклів лікування пембролізумабом або пеметрекседом і лише 9 (2,2%) вступили у фазу підтримуючого лікування без пеме-трекседу. У групі застосування комбінації пе-метрексед/плацебо/ПП середня тривалість лікування становила 5,4 міс (СВ – 4,3); 150 (74,3%) пацієнтів отримали 4 цикли лікуван-ня ПП, 138 (68,3%) – ≥ 5 циклів лікування пеметрекседом або плацебо та лише 3 (1,5%) вступили у фазу підтримуючого лікування без пеметрекседу.

Про НЯ будь-якого ступеня вираженості, які виникли внаслідок будь-яких причин, було повідомлено у 404 (99,8%) осіб у групі застосування комбінації пеметрексед/пемб-ролізумаб/ПП та 200 (99,0%) пацієнтів – пе-метрексед/плацебо/ПП. Про НЯ внаслідок будь-яких причин, що мали ≥ 3 ступінь тя-жкості, повідомлялося у 272 (67,2%) хворих у групі комбінації пеметрексед/пембролізу-маб/ПП та у 133 (65,8%) – пеметрексед/пла-цебо/ПП. Частота виникнення як гематоло-гічних, так і негематологічних НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості в обох групах була аналогічною.

Медіана часу до появи негематологічних НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості (гостре ушкодження нирок, нудота, блювання, діарея та астенія) перебувала в межах перших 4 циклів ліку-вання в обох досліджуваних групах. Єдиним негематологічним НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості, для якого медіана часу до розвитку припада-ла на період після завершення перших 4 циклів у групі комбінації пеметрексед/

пембролізумаб/ПП, виявився пневмоніт (125 днів; 6 циклів), а у групі пеметрексед/плацебо/ПП – стомлюваність (91 день; 4,3 циклу). У групі пеметрексед/пембролізу-маб/ПП найменша медіана часу до появи була характерною для нудоти ≥ 3 ступеня тяжкості (6 днів), а найбільша – для пнев-моніту ≥ 3 ступеня тяжкості. Для таких НЯ ≥ 3 ступеня вираженості, як нудота, блюван-ня, діарея та астенія, медіана часу до зник-нення складала ≤ 2 тижнів від початку ліку-вання в обох досліджуваних групах. У групі комбінації пеметрексед/пембролізумаб/ПП медіана часу до усунення пневмоніту ≥ 3 ступеня тяжкості та гострого ушкодження ни-рок ≥ 3 ступеня тяжкості складала 25 днів (3,6 тижня) та 24 дні (3,4 тижня) відповідно. У групі комбінації пеметрексед/плацебо/ПП медіана часу до зникнення стомлюваності ≥ 3 ступеня тяжкості перебувала у межах 2 тижнів (11 днів), до усунення пневмоніту ≥ 3 ступеня тяжкості – 19 днів (2,7 тижня), до зникнення стомлюваності ≥ 3 ступеня тяжкості – 128 днів (18,3 тижня).

Медіана часу до розвитку гематологічних НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості (фебрильна нейтро-пенія, тромбоцитопенія, нейтропенія й ане-мія) обмежувалася першими 4 циклами. Медіана часу до зникнення більшості гемато-логічних НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості (фебрильна нейтропенія, тромбоцитопенія та нейтро-пенія) перебувала у межах 2 тижнів від почат-ку терапії. Медіана часу до усунення анемії ≥ 3 ступеня тяжкості складала 21 день (3 тиж-ні) та 11 днів (1,6 тижня) у групі комбінації пеметрексед/плацебо/ПП та пеметрексед/пембролізумаб/ПП відповідно.

У сукупності всіх досліджуваних циклів у групі комбінації пеметрексед/пембролізу-маб/ПП поява НЯ стала причиною припинен-ня застосування пеметрекседу або пембролі-зумабу у 112 (27,7%) хворих, із них 37 (33,0%) припинили лікування протягом перших 4 ци-клів. Частота припинення застосування пеме-трекседу та пембролізумабу була аналогічною в усіх циклах лікування і не перевищувала 3% у жодному досліджуваному циклі.

Оцінювання безпеки у популяції підтримуючої терапії

У групі комбінації пеметрексед/пембролі-зумаб/ПП медіана кількості отриманих

пацієнтами циклів лікування пеметрекседом дорівнювала 11 (діапазон 5-30), у групі пеме-трексед/плацебо/ПП – 9 (діапазон 5-24). Частота окремих НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості за-лежно від групи лікування відображена на ри-сунку.

Частота розвитку НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості помірно збільшувалася (приблизно на 6-8%) у пацієнтів групи комбінації пеметрексед/пембролізумаб/ПП порівняно з групою пеме-трексед/плацебо/ПП у циклах 9-12 та після 13-го. В обох групах гематологічні прояви токсичності (нейтропенія, тромбоцитопенія та анемія) ≥ 3 ступеня тяжкості частіше вини-кали у перших 4 циклах порівняно з 5-м та по-дальшими циклами (рис.). Пацієнти у групі пеметрексед/пембролізумаб/ПП мали вищу, ніж у групі пеметрексед/плацебо/ПП, частоту розвитку НЯ з боку нирок у всіх циклах (рис.).

Частота проявів ниркової токсичності будь-якого ступеня тяжкості у пацієнтів з гру-пи комбінації пеметрексед/пембролізумаб/ПП перебувала у діапазоні від мінімум 2,3% (у циклах 1-4) до максимум 4,8% (у циклах 5-8). У групі комбінації пеметрексед/плацебо/ПП не повідомлялося про виникнення НЯ з боку нирок, які мали ≥ 3 ступінь тяжкості. Частота НЯ з боку нирок будь-якого ступеня вираженості перебувала в діапазоні від міні-мум 0,7% (в циклах 1-4) до максимум 2,0% (в циклах ≥ 13 -го). Найчастішими НЯ будь-якого ступеня з боку нирок у групі ком-бінації пеметрексед/пембролізумаб/ПП були гостре ушкодження нирок і ниркова недостат-ність, у групі пеметрексед/плацебо/ПП – хро-нічна хвороба нирок і ниркова недостатність. У групі комбінації пеметрексед/пембролізу-маб/ПП у циклах 1-4 не було виявлено НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості, у циклах 5-8 зареєстровано 5 таких випадків (1,6%), у циклах 9-12 та ≥ 13 – по 1 такому випадку (0,4%). Пацієнтам, які продовжують тривалу терапію пембролізума-бом/пеметрекседом, рекомендується прова-дити моніторинг функції нирок (D.W. Du-moulin et al., 2020).

Висновки

В учасників дослідження KEYNOTE-189 більшість НЯ ≥ 3 ступеня тяжкості вперше ви-никали протягом 3 міс від першого призна-чення досліджуваного лікування та були усу-нуті протягом 2 тижнів від моменту маніфес-тації. При цьому більшість випадків припи-нення лікування через НЯ були зареєстровані під час перших 4 циклів. Ці результати свід-чать, що токсичність не накопичувалася у на-ступних циклах лікування, і отже, питання про потенційне припинення застосування пеметрекседу має бути ретельно розглянуто з урахуванням переваги його комбінації з пембролізумабом. Загальна частота НЯ з боку нирок була низькою в обох групах лі-кування, проте дещо вищою у групі комбіна-ції на основі пембролізумабу. Важливо відзна-чити, що частота цих НЯ не зростала протя-гом усіх циклів лікування. Таким чином, ре-зультати цього аналізу надали корисну інформацію щодо безпеки комбінації пеме-трексед/пембролізумаб/ПП та детальні відомості щодо часу появи та тактики ведення найчастіших НЯ, які розвиваються на тлі та-кої комбінованої терапії.

За матеріалами E.B. Garon et al.
Safety of pemetrexed plus platinum in combination
with pembrolizumab for metastatic nonsquamous
non-small cell lung cancer:
A post hoc analysis of KEYNOTE-189.
Lung Cancer. 2021; 155: 53-60.

Підготувала Ірина Горобець



ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНЬ

ЯК У МОНО, ТАК І В КОМБІНОВАНОМУ РЕЖИМІ¹

КІТРУДА®

(пембrolізумаб, МСД), 100 мг

Кітруда® (KEYTRUDA®). Склад: діюча речовина: pembrolizumab; 1 мл концентрату містить 25 мг пембrolізумабу; 1 флакон (4 мл) концентрату містить 100 мг пембrolізумабу. Допоміжні речовини: L-гістидин, L-гістидин моногідрохлорид моногідрат, полісорбат 80, сахароза, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій. Основ ніфзико-хімічні властивості: від прозорого до легкого опалесцюючого, від безбарвного до світло-жовтого кольору розчин. Рідина, практично вільна від видимих часток, pH 5,2-5,8. Фармакотерапевтична група. Протипухлинні засоби, моноклональні антитіла. Код АТХ L01X C18. Показання: Меланома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланомою. Препарат Кітруда® показаний для ад'ювантної терапії пацієнтів з меланомою з ураженням лімфатичного(-их) вузла(-ів) після повної резекції. Недрібноклітинний рак легень. Препарат Кітруда® у комбінації з хіміотерапією пеметрекседом і препаратом платини показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним неплоскоклітинним недрібноклітинним раком легень (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) при відсутності мутацій в гені епідермального фактора росту (EGFR) або кінази анапластичної ліфноми (ALK). Препарат Кітруда® у комбінації з карбоплатином та паклітакселом або паклітакселом, зв'язаним з білком, показаний як препарат першої лінії для пацієнтів із метастатичним плоскоклітинним NSCLC. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з NSCLC, коли пухлини експресують PD-L1 (Tumor Proportion Score (TPS) $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом при відсутності мутацій в гені EGFR або ALK та у разі: III стадії, якщо пацієнтам не показана хірургічна резекція або остаточна хіміопроменева терапія, або метастатичного захворювання. Препарат Кітруда® як монотерапія показаний для лікування пацієнтів із метастатичним NSCLC у разі, коли пухлини експресують PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), що підтверджено валідованим тестом, у разі прогресування захворювання під час або після платиновмісної хіміотерапії. Для пацієнтів з EGFR або ALK геномними аберациями, Кітруда® може призначатися після прогресії на таргетній терапії у відповідності зі стандартами терапії зазначених абераций. Дрібноклітинний рак легень. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з метастатичним дрібноклітинним раком легень (Small Cell Lung Cancer, SCLC) з прогресуванням захворювання під час або після хіміотерапії на основі платини і принаймні ще однієї попередньої лінії терапії. Плоскоклітинний рак голови та шиї. Препарат Кітруда® у комбінації з платиною та фторурацилом (ФУ) показаний як терапія першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим плоскоклітинним раком голови та шиї (Head and Neck Squamous Cell Cancer, HNSCC). Препарат Кітруда® як монотерапія показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з метастатичним або нерезектабельним, рецидивуючим HNSCC, коли пухлини експресують PD-L1 (Combined Positive Score (CPS) ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Препарат Кітруда® показаний як монотерапія для лікування пацієнтів з рецидивуючим чи метастатичним HNSCC, що прогресує при проведенні чи після проведення хіміотерапії з препаратами платини. Класична лімфома Ходжкіна. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей зі стійкою до лікування класичною лімфою Ходжкіна (Classical Hodgkin Lymphoma, cHL) або при виникненні рецидиву після 3 або більше ліній терапії. Первинна медіастинальна В-крупноклітинна лімфома. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих та дітей із рефрактерною первинною медіастинальною В-крупноклітинною лімфою (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma, PMBCL) або при її рецидиві після проведення 2 або більше ліній попередньої терапії. Обмеження застосування: препарат Кітруда® не рекомендується для лікування пацієнтів з PMBCL, які потребують термінової циторедуктивної терапії. Уротеліальна карцинома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, яким не показана цисплатиновмісна хіміотерапія та коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 10), що підтверджено валідованим тестом, або пацієнтів, яким не підходить будь-яка платиновмісна хіміотерапія, незалежно від статусу експресії білка PD-L1. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з місцевою прогресуючою або метастатичною уротеліальною карциною, у яких захворювання прогресувало при проведенні чи після завершення платиновмісної хіміотерапії, або протягом 12 місяців неoad'ювантної чи ад'ювантної платиновмісної хіміотерапії. Рак з високою мікросателітною нестабільністю. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей з нерезектабельним або метастатичним раком з високою мікросателітною нестабільністю (Microsatellite Instability-High Cancer, MSI-H) або дефіциті механізмів репарації: сполідні пухлини, що прогресували при попередньому лікуванні, а також при відсутності вибору альтернативного лікування, або колоректальний рак, що прогресував після лікування фторпіримідином, оксаліплатином та іринотеканом. Обмеження застосування: безпеку та ефективність застосування препарату Кітруда® дітям з раком центральної нервової системи MSI-H не встановлено. Рак шлунку. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів з рецидивуючою місцевою прогресуючою або метастатичною аденокарциною шлунка або гастроентерогастрального з'єднання, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом, а захворювання прогресує під час або після проведення двох або більше курсів хіміотерапії, що включають фторпіримідин або платину, і терапії, спрямованої на білок HER2/неу. Рак шийки матки. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із рецидивним або метастатичним раком шийки матки у разі прогресування цього захворювання під час або після хіміотерапії, коли пухлини експресують PD-L1 (CPS ≥ 1), що підтверджено валідованим тестом. Гепатоцелюлярна карцинома. Препарат Кітруда® показаний для лікування пацієнтів із гепатоцелюлярною карциною (Hepatocellular Carcinoma, HCC), яким раніше проводили лікування сорафенібом. Карцинома клітин Меркеля. Препарат Кітруда® показаний для лікування дорослих і дітей із рецидивуючою місцевою поширеною або метастатичною карциною клітин Меркеля (Merkel Cell Carcinoma, MCC). Нирково-клітинний рак. Препарат Кітруда® у комбінації з акситинібом показаний як препарат першої лінії для пацієнтів з прогресуючим нирково-клітинним раком (Renal Cell Carcinoma, RCC). Протипоказання. Тяжка гіперчутливість до діючої речовини (пембrolізумаб) або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Склад»). Термін придатності. Невідкритий флакон: 2 роки. Після приготування розчину для інфузій: з мікробіологічної точки зору, розведений препарат слід використати негайно та одноразово. Розведений розчин не можна заморожувати. Якщо розчин не використаний негайно, хімічна та фізична стабільність при використанні препарату Кітруда® була продемонстрована протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °C. Таке 24-годинне утримання може включати до 6 годин зберігання при кімнатній температурі (не вище 25 °C). При зберіганні у холодильнику перед застосуванням флакони і/або мішки для внутрішньовенних інфузій слід витримати до досягнення препаратом кімнатної температури. Умови зберігання. Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8 °C. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці, в захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Упаковка. По 4 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі об'ємом 10 мл із безбарвного скла типу I, що містить 100 мг пембrolізумабу. По 1 флакону з препаратом в картонній коробці. Категорія відпуску. Зарецептом. Виробник. Шерінг-Плау Лабо Н. В., Бельгія/Schering-Plough Labo NV, Belgium. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Індустріепарк 30, Хейст-оп-ден-Берг, 2220, Бельгія/Industriepark 30, Heist-op-den-Berg, 2220, Belgium. Реєстраційне посвідчення: UA/16209/01/01.

1. Дивись повну інструкцію для медичного застосування препарату Кітруда®.

Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в цьому матеріалі, будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої інструкції для медичного застосування.

Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій інструкції для медичного застосування.

Матеріал призначений виключно для фахівців сфери охорони здоров'я. Для розповсюдження/демонстрації під час спеціалізованих медичних заходів. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м. Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул. М. Амосова, 12, 3 поверх. Тел.: +38 (044) 393-74-80; факс: +38 (044) 393-74-81. www.msd.ua.

Якщо у вас виникли питання з медичної інформації про продукцію компанії МСД, напишіть нам на medinfo@merck.com.

Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД, зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть на pharmacovigilance.ukraine@cis@merck.com

Матеріал виготовлений: березень 2021. Матеріал придатний до: вересень 2021.

Згадані препарати є торговими марками відповідних власників.

